

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :

2 349 327

(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 76 02104

(54) Procédé de préparation de chlorures de flavylum et produits obtenus.

(51) Classification internationale (Int. Cl.²). A 61 K 31/00; C 07 D 311/62; C 07 H 17/06.

(22) Date de dépôt 27 janvier 1976, à 14 h 7 mn.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : .

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 47 du 25-11-1977.

(71) Déposant : Société dite : FERLUX S.A., résidant en France.

(72) Invention de :

(73) Titulaire : SOCIETE THEA (THERAPEUTIQUE ET APPLICATIONS) S.A., résidant en
France.

(74) Mandataire : S.A. Fedit-Loriot. Cabinet Guerbilsky, 38, avenue Hoche, 75008 Paris.

La présente invention concerne la préparation des dérivés anthocyaniques du type des chlorures de flavylum par un procédé impliquant une réduction d'une flavone, et plus particulièrement d'une flavone hydroxylée.

5 Les chlorures de flavylum dérivés de flavones hydroxylées ou des hétérosides correspondants tels que la rutine sont connus pour présenter une activité vitaminique P qui les rend utiles dans la préparation de compositions pharmaceutiques. Parmi ces produits, un composé particulièrement avantageux dans le cadre
10 des applications pharmaceutiques, est constitué par le chlorure de rhamno glucosyl-3 cyanidine dérivé de la rutine, dont on a pu montrer qu'il est particulièrement efficace pour l'amélioration de la vision nocturne.

La préparation de ce chlorure de flavylum, de même que
15 celle des autres dérivés anthocyaniques analogues pose des problèmes de mise en oeuvre liés aux difficultés de réduction du noyau benzopyranne que comportent les flavones, et cette préparation se trouve encore compliquée par la présence d'hydroxyles substitués sur la flavone.

La méthode la plus avantageuse connue à ce jour, et
20 appliquée notamment à la préparation du chlorure de rhamno glucosyl-3 cyanidine, consiste à effectuer une acétylation réductrice en portant à ébullition la flavone hydroxylée en présence de zinc, anhydride acétique et acétate de sodium. Il faut ensuite
25 désacétyler le produit intermédiaire, puis le convertir en chlorure de flavylum. Il s'agit encore d'un procédé complexe, impliquant la séparation d'un produit intermédiaire, et les rendements en produit final restent faibles.

La présente invention permet d'éviter ces inconvénients,
30 en rendant possible la réduction directe de la flavone hydroxylée, suivant un procédé qui conduit à des rendements nettement supérieurs en produit final.

Le procédé selon l'invention consiste essentiellement, pour préparer un chlorure de flavylum dérivé d'une flavone
35 hydroxylée ou d'un hétéroside correspondant, tel que la rutine, à faire réagir la flavone ou l'hétéroside avec un mélange de magnésium et d'acide sulfurique, au sein d'un solvant, pour provoquer la réduction du noyau flavone, à neutraliser l'excès d'acide

sulfurique, extraire les impuretés par l'acétate d'éthyle, adsorber le produit restant sur une résine, éliminer les ions minéraux par lavage à l'eau distillée et à extraire le produit de la résine par du méthanol chlorhydrique.

5 Les différentes étapes de ce procédé sont de préférence mises en oeuvre de la manière plus précise indiquée ci-après.

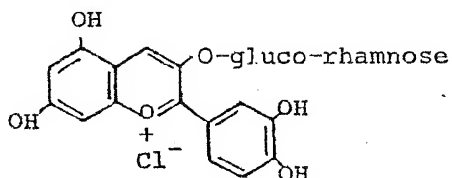
La première étape, consistant en la réduction du noyau flavone, s'effectue à l'aide de magnésium et d'acide sulfurique, au sein d'un solvant constitué par un mélange de diméthylformamide et de méthanol.

10 La seconde étape comporte une addition d'ammoniaque en milieu aqueux pour neutraliser l'excès d'acide sulfurique du mélange réactionnel jusqu'à pH 4-4,5, une extraction des impuretés par l'acétate d'éthyle après filtration des sels minéraux précipités et concentration du filtrat, puis une adsorption de la solution sur une résine, notamment une résine à base de polystyrène du type XAD₂ (Amberlite) et un lavage de la résine à l'eau distillée pour éliminer les sels minéraux.

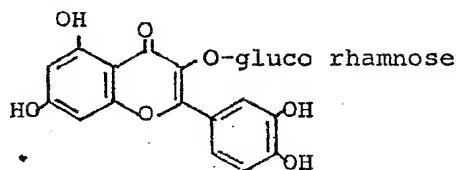
20 La troisième étape, consistant essentiellement à extraire le produit de la résine, s'effectue par élution par le méthanol chlorhydrique, récupération de l'éluat et concentration à sec pour obtenir le chlorure de flavylum.

25 Naturellement, l'invention s'étend aux produits obtenus par le procédé, ainsi qu'à leurs applications pharmaceutiques et aux médicaments qui contiennent de tels produits.

Le procédé s'applique d'une manière plus particulièrement avantageuse à la préparation du composé actif pour améliorer la vision nocturne que constitue le chlorure de rhamno glucosyl-3 cyanidine de formule :



La flavone initiale sur laquelle porte la réduction est alors la rutine, dont la formule est :



5 Ce cas particulier n'est cependant pas limitatif. Le procédé peut également être appliqué, par exemple, pour préparer, à partir des flavones correspondantes et de leurs hétérosides, des chlorures de flavylum variant par le nombre et la position des substituants hydroxyles et osidiques éventuels.

10 Le procédé selon l'invention est illustré par l'exemple de mise en oeuvre ci-après :

EXEMPLE

On met en solution 5 g de rutine dans 5 ml de diméthylformamide et 50 ml de méthanol et l'on ajoute 5 g de magnésium. On refroidit le mélange dans la glace et l'on y ajoute goutte-à-goutte, en 2 ou 3 heures, 20 ml d'acide sulfurique concentré, en maintenant le mélange à une température inférieure à + 20°C. L'addition terminée, on laisse la réaction se poursuivre pendant 48 heures.

20 On dilue ensuite le mélange à l'aide de 15 à 20 ml d'eau et, par addition de 60 ml d'ammoniaque à 17 %, on neutralise l'excès d'acide sulfurique, tout en refroidissant, jusqu'à un pH compris entre 4 et 4,5.

25 On filtre alors les sels minéraux qui précipitent et on les lave avec 25 ml d'un mélange méthanol-acétone (50-50). On recueille le filtrat, que l'on concentre pour éliminer l'acétone et le méthanol. On extrait ensuite les impuretés présentes dans la solution par extraction par l'acétate d'éthyle.

30 On fait passer la solution aqueuse ainsi purifiée sur une résine à base de polystyrène de type XAD₂ (Amberlite). Le produit reste adsorbé. On lave la résine à l'eau distillée jusqu'à élimination des ions sulfate.

35 L'élution est ensuite effectuée avec 250 ml de méthanol à 0,1 % d'acide chlorhydrique et l'éluat recueilli est concentré à sec. On obtient ainsi 4,1 g de chlorure de rhamno glucosyl-3 cyanidine. Le rendement est de 82 %.

Analyse du produit :

Spectre U.V. : $E \frac{1}{1} \frac{\text{cm}}{\%} = 101$

Cl % 2,5 %

Cendres 0,9 %

5 Naturellement, les conditions particulières qui ont été
décrites à propos de cet exemple ne sont nullement limitatives.

- REVENDECATIONS -

1.- Procédé de préparation de chlorures de flavylium à partir des flavones hydroxylées correspondantes, éventuellement sous forme d'hétérosides, caractérisé en ce qu'il comporte une première étape consistant à faire réagir la flavone ou l'hétérosid
5 correspondant avec un mélange de magnésium et d'acide sulfurique au sein d'un solvant, une seconde étape consistant à neutraliser l'excès d'acide sulfurique, à extraire les impuretés par l'acétate d'éthyle, à adsorber le produit restant sur une résine adsorbante et à éliminer les ions minéraux par lavage à l'eau, et une
10 troisième étape consistant à extraire le produit de la résine par du méthanol chlorhydrique.

2.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la flavone hydroxylée est la rutine, le produit obtenu étant le chlorure de rhamno glucosyl-3 cyanidine.

15 3.- Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que le solvant de la première étape est un mélange de diméthylformamide et de méthanol.

4.- Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que la seconde étape comporte une addition
20 d'ammoniaque en milieu aqueux pour neutraliser l'excès d'acide sulfurique du mélange réactionnel jusqu'à pH 4-4,5, une extraction des impuretés par l'acétate d'éthyle après filtration des sels minéraux précipités et concentration du filtrat, puis une adsorption de la solution sur résine notamment une résine à base de
25 polystyrène du type XAD₂ (Amberlite) et un lavage de la résine à l'eau distillée pour éliminer les sels minéraux.

5. - Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que la troisième étape s'effectue par
30 élution par le méthanol chlorhydrique, récupération de l'éluat et concentration à sec pour obtenir le chlorure de flavylium.

6.- Chlorures de flavylium obtenus par le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5.

7.- Médicaments contenant un chlorure de flavylium obtenu par le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6.

